

А.М. ФЕДОРУК

ПЕРФУЗИОННОЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ АЛЛОГРАФТОВ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК

РНПЦ трансплантации органов и тканей,
9-я городская клиническая больница, г. Минск,
Республика Беларусь

Трансплантация является единственным радикальным методом лечения заболеваний печени и почек в терминальной стадии. Поэтому в последние десятилетия наблюдается рост количества трансплантаций этих органов во всем мире и в нашей стране. Успех трансплантации обусловлен качеством донорского органа, клиническим статусом реципиента перед операцией, временем тепловой и холодовой ишемии, операцией по трансплантации реципиенту, иммунологическими аспектами, но особое значение придается ишемически-реперфузионному повреждению. Применение статической холодовой консервации программирует развитие ишемически-реперфузионного повреждения донорских органов, а его выраженность обуславливает течение послеоперационного периода.

В обзоре проведен анализ литературы о применении различных вариантов машинной перфузии печени и почек. Возобновление интереса к перфузионным технологиям связано с их способностью предотвращать ишемически-реперфузионное повреждение, что может быть особенно важно при использовании донорских органов с расширенными критериями включения, так называемых маргинальных аллографтов. В настоящее время применяются методики гипотермической машинной перфузии, субнормотермической машинной перфузии, нормотермической машинной перфузии, контролируемого разогревания. Изучены параметры перфузирующего потока печени и почек. Однако клиническая и экономическая эффективность перфузионного кондиционирования доказана только в варианте гипотермической машинной перфузии почек. Вместе с тем стандарты машинной перфузии и протоколы ее применения при трансплантации печени и почек до конца не разработаны и требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: аллотрансплантаты, реперфузионное повреждение, печень, почки, методы кондиционирования, перфузия

Transplantation is the only radical treatment method of terminal stage liver and kidney diseases. Therefore, there has been an increase in the number of transplantations of these organs all over the world and in our country in recent decades. Transplantation success is due to the quality of the donor organ, the clinical status of the recipient before the operation, the time of warm and cold ischemia, the transplantation operation to the recipient, and immunological aspects, but particular importance is attaching to ischemic-reperfusion injury. Static cold preservation determines the development of the ischemia-reperfusion injury of allografts and its severity determines the outcome of the postoperative period.

The review highlights the current state of various variants of machine perfusion of the liver and kidneys. Renewal of interest to perfusion technologies is related to their ability to prevent the ischemia-reperfusion damage, which can be especially important when using donor organs with extended inclusion criteria, the so-called marginal allografts. Hypothermic machine perfusion, subnormothermic machine perfusion, normothermic machine perfusion, controlled heating are used nowadays. The parameters of the perfusion flow of the liver and kidneys were studied. At present, the clinical and economic effectiveness of only hypothermic renal perfusion has been proven. At the same time, the standards of machine perfusion and the protocols of its application are not fully developed and further studies are required.

Keywords: allografts, reperfusion injury, liver, kidney, conditioning methods, perfusion

Novosti Khirurgii. 2018 Mar-Apr; Vol 26 (2): 215-225
Perfusion Conditioning of the Liver and Kidney Allografts
A.M. Fedoruk

Введение

Единственным современным высокоэффективным методом лечения терминальных стадий заболеваний паренхиматозных органов является их трансплантация. Однако результат любой органной трансплантации определяется качеством забранного органа (аллографта), временем холодовой ишемии (обычно это время транспортировки органа в

трансплантационный центр плюс время подготовки аллографта к имплантации, операция back-table) и временем тепловой ишемии (наложение сосудистых анастомозов перед запуском кровотока). Именно эта неизбежная цепь последовательных событий лежит в основе ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП), которое фактически и определяет функцию трансплантата в послеоперационном периоде [1].

Ишемически-реперфузионное повреждение — это сложный многофакторный процесс, ключевыми моментами в котором являются: а) истощение энергии в процессе холодовой консервации, б) формирование окислительного стресса в процессе реперфузии, в) развитие воспалительного процесса в трансплантате после реперфузии [1].

Параллельно с успехами трансплантологии появилась и нарастает проблема несоответствия количества эффективных доноров числу пациентов листа ожидания. Решение этой проблемы неоднозначно и определяется культурными, этическими, религиозными и социальными факторами, которые существенно отличаются в Европе, странах Азии, Африки, Америки, Ближнего и Дальнего Востока [2].

Так, в странах Азии, Ближнего и Дальнего Востока основной вид трансплантации — это трансплантация от живого родственного или неродственного донора.

В странах Европы, Северной Америки, России и Республике Беларусь основной источник донорских органов — это доноры со смертью мозга и бьющимся сердцем. В некоторых странах закон о трансплантации предусматривает использование доноров со смертью мозга и небьющимся сердцем [3].

При выполнении трансплантации висцеральный аллографт (печень, почка и др.) должен соответствовать специальным, так называемым стандартным, критериям. Не отвечающие этим требованиям донорские органы считаются непригодными для трансплантации. Вместе с тем выделяют пограничные (маргинальные) аллографты, или аллографты с расширенными критериями. Именно эти аллографты с расширенными критериями являются источником дополнительного пула донорских органов, который в настоящее время широко используется во всех трансплантационных центрах мира [4].

Вместе с тем при использовании органов с расширенными критериями резко возрастает риск развития первичной дисфункции аллографтов, поскольку они более чувствительны к ИРП [5].

Вопросы предотвращения ИРП, особенно при использовании маргинальных аллографтов, возобновили интерес к перфузионному кондиционированию [6].

Цель. Провести анализ литературы, посвященной перфузионному кондиционированию, в частности, различным вариантам применения машинной перфузии трансплантатов печени и почек.

Краткая история методов кондиционирования донорских органов

Первая зарегистрированная попытка кондиционирования донорских органов была предпринята путем помповой перфузии изолированного органа в 1849 году Loebel [7].

В 1930-е годы А. Carrel совместно с Ch. Lindbergh перфузировали органы с помощью небольших насосов [8].

В клинической практике продолжение развития концепции перфузионного кондиционирования осуществили в начале 1960-х годов F. Belzer et al. [9]. Они проводили гипотермическую перфузию почек с использованием цельной крови. Однако дальнейшие исследования показали преимущества микрофильтрованного криопреципитата плазмы крови при использовании его в качестве перфузирующего раствора. В 1967 г. F. Belzer и соавторы сообщили об успешной 72-часовой консервации почки собаки за счет применения гипотермической машинной перфузии оксигенированной криопреципитированной плазмы [10]. К сожалению, насосные системы в то время были чрезвычайно громоздки и дороги, что делало их клиническое применение невозможным. Лишь в 1971 году были разработаны миниатюрные насосы и начались исследования по применению машинной перфузии почек [11].

В 1969 G.M. Collins и его коллеги первыми разработали и предложили консервирующий раствор, который положил начало эры статической холодовой консервации. Это было простое, эффективное и экономически выгодное решение [12]. Дальнейшие исследования, поддержанные Eurotransplant Foundation, привели к созданию в 1976 году модифицированного консервирующего раствора Euro-Collins (EC).

Основные компоненты современных растворов благодаря гипертоничности предотвращают отек, служат буферами для поддержания надлежащего баланса pH, несут энергетический субстрат для жизнедеятельности клеток, а также обеспечивают защиту от ишемически-реперфузионного повреждения [13].

Наибольшее распространение в мире получили раствор UW (раствор Университета штат Висконсин) и его усовершенствованный вариант — Belzer UW® cold storage solution, который был разработан в 1980-х годах. Основными его компонентами являются лактобионат и рафиноза, которые действуют как осмотические агенты, гидроксипропилкрахмал, необходимый для онкотической поддержки, фосфатный буфер, глутатион и аллопуринол, применяемые в качестве антисвободно-радикальных агентов, а также аденозин — предшественник АТФ.

UW постепенно заменил ЕС, поскольку обеспечивал лучшие результаты в условиях длительной холодовой ишемии [14].

В 1980 г. H.J. Bretschneider предложил другой консервирующий раствор — НТК (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate, торговые названия — Custodiol® НТК Solution, «Кустодиол»). НТК содержит буфер — гистидин, мембранный стабилизатор — триптофан и энергетический субстрат — кетоглутарат. Первоначально предложенный как кардиоплегический раствор для операций на открытом сердце, НТК стал вторым популярным в органной трансплантации раствором [15].

Статическая холодовая консервация

Наиболее распространенным вариантом кондиционирования органов после эксплантации в условиях *ex vivo* является статическая холодовая консервация (СХК).

Возможность применения СХК в 1959 г. обосновал M.N. Levy, доказав, что в условиях гипотермии происходит замедление клеточного метаболизма и снижение потребности донорской ткани в кислороде [16]. Снижение температуры уменьшает степень повреждения ткани внутриклеточными ферментами. При этом, следуя правилу Ван Хоффа, при СХК большинство ферментов в клетках животных показывают снижение активности в 1,5–2 раза на каждые 10°C снижения температуры. Так, скорость метаболизма при 4°C составляет 10–12%, а скорость потребления кислорода при 15°C снижается до 10% [17].

Уровень рекомендуемых при СХК температур колеблется от +4°C до +8°C. При снижении температуры до 0° Саллографт подвергается замораживанию, что приводит к возникновению коагуляционного некроза после реперфузии. Температура выше +8°C в условиях СХК будет увеличивать метаболическую активность клеток, что может приводить к накоплению молочной кислоты, разрушению митохондрий и в результате — к тяжелым повреждениям клеток аллографта.

В то же время нет однозначных данных об оптимальных пороговых значениях температуры охлаждения паренхимы аллографтов.

Рекомендуемые показатели температуры во время хранения аллографтов варьируют в диапазонах от 4°C до 20°C. Например, по данным исследования K. Rabisiak et al., оптимальной температурой охлаждения паренхимы почки считается 15°C и ниже этой температуры, автор не выявил дополнительного протекторного действия от охлаждения [18].

Несмотря на то, что СХК замедляет общий метаболизм клеток приблизительно в 10–12 раз, в условиях отсутствия синтеза остаточный метаболизм клеток истощает запасы АТФ и АДФ [19].

В любом эксплантированном органе развивается целый каскад типовых патобиологических процессов, при этом гипоксия тканей такого органа, безусловно, играет ведущую роль, несмотря на проводимую гипотермию.

Отсутствие кровотока и дефицит кислорода приводят к прекращению аэробного окисления глюкозы и жирных кислот. Аэробный режим приводит к дефосфорилиции нуклеотидов до аденозина, инозина и гипоксантина с истощением нуклеотидов и прекращением синтеза АТФ. Возникающий в ишемизированной клетке энергетический блок прекращает работу калий-натриевой помпы, что нарушает внутриклеточный баланс жидкости и ионов, а также их перераспределение: хлор, кальций и вода поступают в клетку, а калий и магний ее покидают. Все это приводит к отеку и набуханию клетки и запуску кальций-зависимой фосфолипазы А₂, которая разрушает мембранные структуры клетки. Вследствие развивающегося анаэробного гликолиза происходит накопление большого количества лактата и других недоокисленных продуктов, что приводит к ацидозу, нарушению целостности лизосомальных мембран, высвобождению лизосомальных ферментов, которые, в свою очередь, разрушают связи транспортных белков. За короткий промежуток времени в тканях накапливается большое количество гипоксантина и ксантиноксидазы. Таким образом, гипотермия, особенно при длительном много часовом воздействии на органы, из фактора защиты постепенно превращается в фактор ишемического повреждения [20].

Вторым компонентом феномена ИРП является реперфузия — возобновление кровотока и доставки кислорода в трансплантате, которая, как выяснилось, многократно усиливает ущерб, нанесенный на клеточном уровне в процессе ишемического периода [1].

Последние исследования показали, что в основе ИРП в большей степени лежит пагубное последствие реперфузии, а не самой ишемии [21]. Образующиеся при этом продукты перекисного окисления липидов и другие свободные радикалы играют ведущую роль в дезорганизации функционального состояния цитоплазматических мембран, активации системы эндогенного протеолиза с истощением антипротеолитического потенциала и выходом за пределы клеток ряда специфических ферментов. Нарушение работы мембран связанных

ферментов приводит к нарушению энергетического обмена в клетках, энергетическому дисбалансу и нарастающей дистрофии.

Все вовлеченные в процесс ИРП группы клеток, выделяя провоспалительные субстанции, стимулируют друг друга, образуя порочный круг и поддерживая воспалительный и иммунный ответ [22].

Перфузионное кондиционирование трансплантатов печени и почки: современное состояние машинной перфузии

В последние годы большое внимание уделяется развитию новых технологий перфузионного кондиционирования, позволяющих оптимизировать состояние трансплантата перед имплантацией и таким образом улучшить долгосрочные результаты лечения [23]. Возобновление интереса к перфузионному кондиционированию связано с тем, что показана способность этой технологии к предотвращению ИРП, особенно при использовании маргинальных аллографтов [24].

Основой технологии является использование перфузионных помп (машин), позволяющих создавать непрерывный поток консервирующего раствора через сосудистую сеть аллографта. Это способствует уменьшению вазоспазма, тщательному удалению клеточных элементов донорской крови из микроциркуляторного русла, улучшению доставки кислорода и энергетического субстрата, стимуляции метаболизма клеток органа, стабилизации параметров интерстициальной жидкости, поддержанию оптимального pH в тканях консервируемого органа, удалению из клеток токсичных продуктов обмена веществ. Технология позволяет использовать фармакологические добавки в перфузирующий раствор с целью улучшения жизнеспособности клеток, а также проводить предварительную оценку состояния донорского органа на этапе консервации.

По сравнению со стандартной СХК к недостатками технологии можно отнести ее сложность, относительно высокую стоимость перфузирующего устройства и риск повреждения сосудистого русла при применении жестких параметров перфузии [25]. Кроме того, используются специальные растворы для машинной перфузии, из которых наибольшее распространение получила модификация раствора UW для машинной перфузии — Belzer UWMP [26].

Основные отличительные черты раствора: низкое содержание калия (для профилактики ангиоспазма), наличие глюкозы в качестве трофического фактора, отсутствие рафинозы и

лактобионата, добавление маннитола, рибозы и органического буферного агента — гидроксиэтилпиперазинэтансульфоновой кислоты.

Однако преодоление недостатков СХК может быть основано только на технологии перфузионного кондиционирования трансплантатов органов, которая позволяет:

- обеспечить термостабилизацию,
- создать условия для искусственной циркуляции через трансплантаты органов *ex vivo* кондиционирующего раствора,
- удалять продукты метаболизма и катаболические ферменты,
- доставлять энергетические субстраты,
- обеспечить защиту микроциркуляторного русла от коллапса,
- обеспечить доставку кислорода к тканям.

В настоящее время имеется положительный опыт применения технологий перфузионного кондиционирования трансплантатов органов, который частично реализуется через коммерческие модели аппаратов для машинной перфузии. Например, имеются отдельно приборы для машинной перфузии почек: Life Port Kidney Transporter (Organ Recovery Systems, Des Plaines, Illinois, USA); RM3 (Waters Medical Systems, Birmingham, Alabama, USA); Kidney Assist (Organ Assist, Groningen, The Netherlands).

Отдельно разработаны приборы для машинной перфузии печени: Metranormothermic perfusion (Organ Ox Ltd, Oxford, UK); Life Port Liver Transporter (Organ Recovery Systems, Des Plaines, Illinois, USA); Liver Assist (Organ Assist, Groningen, The Netherlands).

Машинная перфузия почек уже доказала клиническую эффективность и экономическую обоснованность [27]. По результатам рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффективности машинной перфузии почек, было доказано не только медицинское, но и экономическое преимущество перфузионного кондиционирования по сравнению с СХК. Так, экономический эффект в расчете на одного пролеченного пациента ежегодно составляет 86 750 долларов США [28]. Имеется положительный опыт машинной перфузии печени [29].

Используемые в литературе термины «машинная перфузия» и «механическая динамическая консервация донорского органа» являются синонимами, однако весьма обобщающими. За этим скрывается целый спектр технологий перфузионного кондиционирования, которые различаются по основным параметрам: этап начала перфузии, длительность перфузии, температура перфузионного раствора и доставка кислорода.

Перфузия может начинаться на этапе забора органа, перед транспортировкой, на этапе транспортировки и непосредственно перед имплантацией в организм реципиента.

Наиболее ранним вариантом применения перфузионного кондиционирования является *in situ* нормотермическая региональная перфузия в теле донора сразу после остановки сердечной деятельности. Эта методика позволяет восстановить внутриклеточный уровень АТФ, который был утрачен в период тепловой ишемии, путем налаживания нормотермической циркуляции до начала этапа СХК. Данная технология успешно применялась клинически у доноров с небыющим сердцем, а полученные результаты являются многообещающими [30].

Ex situ машинная перфузия может проводиться до начала СХК и транспортировки, непосредственно перед имплантацией (перфузия в конце ишемии), а также в течение всего периода консервации (продленная перфузия) [31]. Преимуществом перфузии до начала СХК и транспортировки является возможность восстановить энергетический потенциал аллогraftа и, таким образом, потенциально снизить риск повреждения клеток в период холодовой и тепловой ишемии.

Реальное использование машинной перфузии на местах сталкивается с логистическими проблемами, что является значительным ограничением. Данные затруднения еще более ярко выражены при использовании машинной перфузии в течение всего периода консервации, так как данный способ требует наличия поративного устройства с собственной системой обеспечения. Однако теоретически данный метод является наиболее оптимальным, так как позволяет полностью отказаться от СХК [32].

Машинная перфузия в конце периода СХК дает преимущество в логистике и использовании дополнительного оборудования и расходных материалов. Это позволяет скомпенсировать аллогraft непосредственно перед имплантацией, что невозможно при машинной перфузии, которая проводится только до начала СХК [33].

Температурные режимы машинной перфузии

Температурный режим является ключевым фактором, который определяет настройки большинства других параметров перфузии. Они должны соответствовать динамическим и метаболическим потребностям аллогraftа при заданной температуре. Согласно правилу Ван Хоффа, при машинной перфузии в условиях гипотермии (0–10°C) ожидается уменьшение

метаболизма в ткани до 10–18%, при средних температурах (15–20°C) уровень метаболизма около 19–35%, в условиях субнормотермии (25–34°C) уровень метаболизма составляет 36–85% и более 86% при нормотермических условиях (35–38°C) [17]. Имеются исследования различных видов перфузионного кондиционирования: гипотермической машинной перфузии (ГМП), гипотермической машинной перфузии с оксигенацией перфузирующего раствора (ГМПО), контролируемого оксигенированного разогревания (КОР), субнормотермической машинной перфузии (СМП) и нормотермической машинной перфузии (НМП).

Консервирующие растворы при СХК, ГМП, ГМПО и КОР не содержат кислородтранспортных и клеточных компонентов. При отсутствии кислородтранспортных частиц растворимость кислорода в консервирующих растворах и плазме обратно пропорциональна температуре [17]. При использовании НМП необходимо использование кислородтранспортных частиц (обычно эритроцитов) и энергетических смесей.

Гипотермическая машинная перфузия

Считается, что в условиях ГМП (0–10°C) использование крови или переносчиков кислорода не требуется, потому что адекватное потребление кислорода в данных условиях может осуществляться путем диффузии в жидкости. Машинная перфузия безопасна, так как в случае технической неисправности орган перейдет в условия СХК. Низкая метаболическая активность, которая сопряжена с ГМП, также создает определенные ограничения, так как не позволяет проводить оценку функционального статуса аллогraftа. Например, аллогraft печени в условиях ГМП не производит желчь, что не дает возможности оценить секреторно-экскреторную функцию и использовать некоторые биохимические маркеры, характеризующие функцию и повреждение билиарного эпителия [34]. Большое количество исследований по ГМП было проведено на крысах с целью оценки влияния ГМП на билиарную систему. В одном из исследований проводилась сравнение ГМП в конце периода холодовой ишемии и СХК. Через 4 недели наблюдений у животных из группы ГМП в конце периода холодовой ишемии уровни ГГТП, ЩФ и билирубина в плазме крови были заметно ниже по сравнению с показателями группы СХК, а морфологическая картина билиарных протоков была лучше. В другом исследовании было отмечено, что использование оксигенированной гипотермической машинной перфузии (ОГМП) приводит к

сохранению перибилиарного венозного сплетения, что может иметь положительное влияние на кровоснабжение билиарных протоков и их регенераторную способность после трансплантации. Было отмечено, что наряду с улучшением общих показателей (уменьшение длительности стационарного лечения, улучшение показателя однолетней выживаемости и снижение уровней биохимических маркеров повреждения печени), количество билиарных стриктур в группе ГМП по сравнению с группой контроля было значительно меньше (10% ГМП и 33% СХК), а также наблюдалась значительная разница в количестве ранних дисфункций аллографтов (19% при ГМП и 30% при СХК) [35, 36].

Субнормотермическая машинная перфузия

Субнормотермической машинной перфузией (СНМП) называют такой вид перфузионного кондиционирования аллографта, при котором температура перфузионного раствора составляет 22-35°C [37]. Преимуществом данного метода является относительная простота по сравнению с НМП. При данном виде перфузионного кондиционирования уровень метаболической активности аллографта такой, что позволяет проводить оценку аллографта уже по функциональным тестам [37]. Однако, чтобы избежать дефицита нутриентов, СНМП требует применения перфузионного раствора, содержащего питательные вещества. По данным ряда исследований, СНМП проводилась как с использованием эритроцитарной массы, так и с использованием переносчиков кислорода [38].

Необходимость применения переносчиков кислорода при СНМП требует дальнейших исследований. Вместе с тем в одном из исследований использование СНМП перфузии в конце периода холодовой ишемии в течение 3-х часов позволило увеличить отток желчи из печени и количество выделяемого билиарного бикарбоната. Более того, количество желчных кислот по отношению к фосфолипидам в желчи уменьшалось со временем, что свидетельствует об улучшении гепатобилиарной секреторной функции и уменьшении токсичности желчи [38].

Нормотермическая машинная перфузия

В условиях нормотермии аллографт достигает физиологического уровня метаболической активности и функций. Достаточная доставка кислорода может быть достигнута только при использовании переносчиков кислорода.

Данный тип перфузионного кондициони-

рования является наиболее физиологичным, однако выведение аллографта на «полную метаболическую активность» делает его очень уязвимым. Любое нарушение условий перфузии или прекращение доставки кислорода непременно приведет к тепловой ишемии органа. Вместе с тем, НМП оказывает наиболее выраженный защитный эффект на эпителий желчных протоков аллографта печени. Так, в одном из исследований был показан более низкий уровень экскреции маркеров билиарного повреждения (ГГТП и ЛДГ) и более высокий уровень секреции бикарбоната в желчи при использовании НМП в течение 10 часов по сравнению с СХК в течение такого же периода времени [39].

Более того, было отмечено, что при использовании НМП гистологические проявления повреждения перибилиарных желез (ПБЖ) и перибилиарного венозного сплетения (ПБВС) заметно менее выражены, аллографт печени производит больше желчи и имеет меньшее тромбогенное влияние на микроциркуляторное русло. Вдобавок при использовании маркера Ki-67 была установлена пролиферация холангиоцитов во время 24-часовой НМП, чего не наблюдалось при СХК [40].

Однако стоит заметить, что трансплантация графтов в данном исследовании не проводилась, поэтому влияние на возникновение неанастомотических стриктур после трансплантации в данном исследовании оценить не представляется возможным.

Контролируемое разогревание

Резкое изменение температуры, которое происходит во время трансплантации на этапе реперфузии гипотермически консервированной печени, приводит к повреждению клеток. Многие группы ученых проводят исследования при постоянной температуре перфузии и, таким образом, так или иначе подвергают аллографт перепаду температуры при реперфузии. Одна из исследовательских групп изучала эффект КОР печени из условий гипотермии до субнормотермии в течение 90 минут и сравнивала результаты данного метода с СНМП и ГМП. В дальнейшем органы подвергались нормотермической перфузии кровью, чтобы симулировать трансплантацию. Уровни восстановленных запасов энергии в клетках при КОР и СНМП были схожи и были выше, чем при ГМП [41]. Внедрение КОР в протоколы перфузии позволит объединить положительные стороны холодовых и тепловых методов перфузии, что может положительно сказаться на сохранении целостности желчных протоков и гепатоцитов [35].

Параметры перфузирующего потока

Данные по поводу влияния различных типов потоков, генерируемых перфузирующими устройствами, противоречивы. Два японских исследования показали одинаковые результаты функции донорских почек при проведении как пульсирующей, так и линейной перфузии [41, 42]. Другие же исследования демонстрировали улучшение микроциркуляции и функции органа при использовании перфузионного потока пульсирующего характера [43].

При изучении механизмов эффективности машинной перфузии органов выявлено, что пульсирующий поток ассоциировался с экспрессией поток-зависимых вазопротекторных эндотелиальных генов [44]. В частности, экспрессия одного из этих генов KLF-2 может иметь важное значение в защите эндотелия путем ингибирования провоспалительного ответа [45]. Более того, поток-опосредованные KLF-зависимые генные программы крайне важны для синтеза вазодилататоров, особенно эндотелиального оксида азота, и для экспрессии антитромбогенных генов (например, тромбомодулина) [46].

Используемые до недавнего времени при машинной перфузии объемные скорости потока перфузионного раствора и перфузионное давление выбирались произвольно. Экспериментальное исследование N.A. 't Hart et al. [47] на печени крыс установило, что увеличение перфузионного давления с 12,5% до 25% и далее до 50% от физиологического давления приводило к более эффективному отмыванию органа. Но при этом было обнаружено, что повышение перфузионного давления от 25 до 50% от физиологического приводило к повреждению клеток органа, что подтверждалось морфологическим исследованием. Перфузионное давление на уровне 25% от физиологического является оптимально сбалансированным между эффективностью перфузии и вероятностью повреждения клеток органа.

Заключение

Таким образом, в последние десятилетия возобновился интерес к технологиям перфузионного кондиционирования печени и почек, которые представлены разнообразным применением машинной перфузии.

Пройден большой путь от исследований на различных животных до внедрения в клиническую практику. Технологии перфузионного кондиционирования печени и почек хорошо зарекомендовали себя в плане предотвращения

ишемически-реперфузионного повреждения и являются перспективными, особенно при использовании маргинальных аллографтов. В настоящее время клинически широко применяется только гипотермическая машинная перфузия почек. Вместе с тем стандарты машинной перфузии и протоколы применения не разработаны и требуют проведения дальнейших исследований.

Конфликт интересов

Автор заявляет, что конфликт интересов отсутствует.

Финансовая поддержка

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов или медицинской техники автор не получал.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ildefonso JA, Arias-Díaz J. Pathophysiology of liver ischemia-reperfusion injury. *Cir Esp*. 2010 Apr;87(4):202-9. doi: 10.1016/j.ciresp.2009.11.009. [Article in Spanish]
2. Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien PA, Porte RJ, Freeman RB, Belghiti J. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008 Dec;14(12):1694-707. doi: 10.1002/lt.21668.
3. Bussutil RW, Klintmalm GK, ed. Transplantation of the liver. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. 1520 p.
4. Barshesa NR, Horwitz IB, Franzini L, Vierling JM, Goss JA. Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers. *Am J Transplant*. 2007;7(5):1265-70. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01758.x.
5. Nemes B, Gelley F, Zádori G, Piros L, Perneczky J, Kybori L, Fehérvári I, Görög D. Outcome of liver transplantation based on donor graft quality and recipient status. *Transplant Proc*. 2010 Jul-Aug;42(6):2327-30. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.018.
6. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, van Kasterop-Kutz M, van der Heide JJ, Squifflet JP, van Heurn E, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009 Jan 1;360(1):7-19. doi: 10.1056/NEJMoa0802289.
7. Hoffman A, Burger C, Persky L. Extracorporeal renal storage. *Invest Urol*. 1965 May;2:567-73.
8. Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs. *Science*. 1935 Jun 21;81(2112):621-23. doi: 10.1126/science.81.2112.621
9. Belzer FO, Ashby BS, Gulyassy PF, Powell M. Successful seventeen-hour preservation and transplantation of human-cadaver kidney. *N Engl J Med*. 1968 Mar 14;278(11):608-10. doi: 10.1056/NEJM196803142781108.
10. Belzer FO, Ashby BS, Dunphy JE. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet*. 1967 Sep 9;2(7515):536-38.
11. Opelz G, Terasaki PI. Advantage of cold storage

- over machine perfusion for preservation of cadaver kidneys. *Transplantation*. 1982 Jan;33(1):64-68.
12. Collins GM, Bravo-Shugartman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet*. 1969 Dec 6;2(7632):1219-22. doi: 10.1097/00007890-197009000-00011.
13. Anaya-Prado R, Delgado-Vázquez JA. Scientific basis of organ preservation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008 Apr;13(2):129-34. doi: 10.1097/MOT.0b013e3282f6390a.
14. Southard JH, Belzer FO. Organ preservation. *Annu Rev Med*. 1995;46:235-47.
15. Bretschneider HJ. Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1980 Oct;28(5):295-302. doi: 10.1055/s-2007-1022099.
16. Ayala-García MA, Pantoja Hernández MÁ, Ramírez-Barba EJ, Soel Encalada JM, González Yebra B. Ch1: Preservation of renal allografts for transplantation. In: Long L, ed. *Renal Transplantation – Updates and Advances*. 2012. p. 1-16. doi: 10.5772/27231.
17. Jochmans I, Akhtar MZ, Nasralla D, Kocabayoglu P, Boffa C, Kaisar M, Brat A, O'Callaghan J, Pengel LH, Knight S, Ploeg RJ. Past, present, and future of dynamic kidney and liver preservation and resuscitation. *Am J Transplant*. 2016 Sep;16(9):2545-55. doi: 10.1111/ajt.13778.
18. Pabisiak K, Romanowski M, Myslak M, Szydowski L, Sieko J, Domaski L, Winiewska M, Janus T, Sulikowski T, Kempiska A, Kamiski M, Paczkowski M, Mizerski A, Ostrowski M, Ciechanowski K. Variations in temperature of the donor kidney during cold ischemia time and subsequent assessment of reperfusion using the application of thermovision camera. *Transplant Proc*. 2003 Sep;35(6):2157-59.
19. Lakey JR, Rajotte RV, Warnock GL, Kneteman NM. Human pancreas reservation prior to islet isolation. Cold ischemic tolerance. *Transplantation*. 1995 Mar 15;59(5):689-94.
20. Hoeger S, Lueg G, Tsagogiorgas C, Schneider M, Theisinger S, Theisinger B, Fontana J, Waldherr R, Krämer BK, Schnuelle P, Yard B. UW is superior compared with HTK after prolonged preservation of renal grafts. *J Surg Res*. 2011 Sep;170(1):e149-57. doi: 10.1016/j.jss.2011.05.020.
21. Caldwell CC, Tschoep J, Lentsch AB. Lymphocyte function during hepatic ischemia/reperfusion injury. *J Leukoc Biol*. 2007 Sep;82(3):457-64. doi: 10.1189/jlb.0107062.
22. Hanschen M, Zahler S, Krombach F, Khandoga A. Reciprocal activation between CD4+ T cells and Kupfer cells during hepatic ischemia-reperfusion. *Transplantation*. 2008;86(5):710-18. doi: 10.1097/TP.0b013e328181821aa7.
23. Schlegel A, P Kron, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated liver perfusion: basic mechanisms and clinical application. *Curr Transplant Rep*. 2015; 2(1):52-62. doi: 10.1007/s40472-014-0046-1.
24. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MT, Forsythe JL, Watson CJ. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death--the United Kingdom experience. *Am J Transplant*. 2014 Dec;14(12):2846-54. doi: 10.1111/ajt.12927.
25. D'Alessandro AM, Southard JH, Love RB, Belzer FO. Organ preservation. *Surg Clin North Am*. 1994 Oct;74(5):1083-95.
26. Taylor MJ, Baicu S, Leman B, Greene E, Vazquez A, Brassil J. Twenty-four hour hypothermic machine perfusion preservation of porcine pancreas facilitates processing for islet isolation. *Transplant Proc*. 2008 Mar;40(2):480-82. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.01.004.
27. Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):770-71. doi: 10.1056/NEJMc1111038.
28. Groen H, Moers C, Smits JM, Treckmann J, Monbaliu D, Rahmel A, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ, Buskens E. Cost-effectiveness of hypothermic machine preservation versus static cold storage in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012 Jul;12(7):1824-30. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04030.x.
29. Monbaliu D, Brassil J. Machine perfusion of the liver: past, present and future. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010 Apr;15(2):160-66. doi: 10.1097/MOT.0b013e328337342b.
30. Butler AJ, Randle LV, Watson CJ. Normothermic regional perfusion for donation after circulatory death without prior heparinization. *Transplantation*. 2014 Jun 27;97(12):1272-78. doi: 10.1097/TP.0000000000000082.
31. Selzner N, Boehnert M, Selzner M. Preconditioning, postconditioning, and remote conditioning in solid organ transplantation: basic mechanisms and translational applications. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012 Apr;26(2):115-24. doi: 10.1016/j.trre.2011.07.003.
32. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MT, Quaglia A, Holroyd D, Vogel T, Coussios CC, Friend PJ. Liver Transplantation after ex vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase I (First-in-Man) Clinical Trial. *Am J Transplant*. 2016 Jun;16(6):1779-87. doi: 10.1111/ajt.13708.
33. van Golen RF, van Gulik TM, Heger M. Mechanistic overview of reactive species-induced degradation of the endothelial glycocalyx during hepatic ischemia/reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*. 2012 Apr 15;52(8):1382-402. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.013.
34. op den Dries S, Karimian N, Sutton ME, Westerkamp AC, Nijsten MW, Gouw AS, Wiersema-Buist J, Lisman T, Leuvenink HG, Porte RJ. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers. *Am J Transplant*. 2013 May;13(5):1327-35. doi: 10.1111/ajt.12187.
35. Weeder PD, van Rijn R, Porte RJ. Machine perfusion in liver transplantation as a tool to prevent non-anastomotic biliary strictures: Rationale, current evidence and future directions. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):265-75. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.008.
36. Schlegel A, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation. *J Hepatol*. 2013 Nov;59(5):984-91. doi: 10.1016/j.jhep.2013.06.022.
37. Bruinsma BG, Yeh H, Ozer S, Martins PN, Farmer A, Wu W, Saeidi N, Op den Dries S, Berendsen TA, Smith RN, Markmann JF, Porte RJ, Yarmush ML, Uygün K, Izamis ML. Subnormothermic machine perfusion for ex vivo preservation and recovery of the human liver for transplantation. *Am J Transplant*. 2014 Jun;14(6):1400-9. doi: 10.1111/ajt.12727.
38. Gringeri E, Polacco M, D'Amico FE, Scopelliti M, Bassi D, Bonsignore P, Luisetto R, Lodo E, Carraro A, Zanusi G, Cillo U. A new liver autotransplantation.

tion technique using subnormothermic machine perfusion for organ preservation in a porcine model. *Transplant Proc.* 2011 May;43(4):997-1000. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.01.139.

39. Liu Q, Nassar A, Farias K, Buccini L, Baldwin W, Mangino M, Mangino M, Bennett A, O'Rourke C, Okamoto T, Uso TD, Fung J, Abu-Elmagd K, Miller C, Quintini C. Sanguineous normothermic machine perfusion improves hemodynamics and biliary epithelial regeneration in donation after cardiac death porcine livers. *Liver Transpl.* 2014 Aug;20(8):987-99. doi: 10.1002/lt.23906.
40. Minor T, Efferz P, Fox M, Wohlschlaeger J, Luer B. Controlled oxygenated rewarming of cold stored liver grafts by thermally graduated machine perfusion prior to reperfusion. *Am J Transplant.* 2013 Jun;13(6):1450-60. doi: 10.1111/ajt.12235.
41. Matsuno N, Obara H, Watanabe R, Iwata S, Kono S, Fujiyama M, Hirano T, Kanazawa H, Enosawa S. Rewarming preservation by organ perfusion system for donation after cardiac death liver grafts in pigs. *Transplant Proc.* 2014 May;46(4):1095-98. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.12.035.
42. Kozaki K, Sakurai E, Uchiyama M, Matsuno N, Kozaki M, Nagao T. Development of hypothermic continuous perfusion preservation machine equipped with nonpulsatile pump and its clinical application. *Transplant Proc.* 2000 Feb;32(1):5-9.
43. Divonin AL, Mishchenko BP, Loginova LI, Mikhailova ML. Changes in the liver circulation and kidney function during pulsatile and non-pulsatile perfusion. *Anesteziol Reanimatol.* 1991 May-Jun;(3):36-40.
44. Boon RA, Horrevoets AJ. Key transcriptional regulators of the vasoprotective effects of shear stress. *Hamostaseologie.* 2009 Jan;29(1):39-40, 41-3.
45. Sebzda E, Zou Z, Lee JS, Wang T, Kahn ML. Transcription factor KLF regulates the migration of naive T cells by restricting chemokine receptor expression patterns. *Nat Immunol.* 2008 Mar;9(3):292-300. doi: 10.1038/ni1565.
46. Tullius SG, García-Cardena G. Organ procurement and perfusion before transplantation. *N Engl J Med.* 2009 Jan 1;360(1):78-80. doi: 10.1056/NEJMe0809215.
47. Hart NA, van der Plaats A, Moers C, Leuvenink HG, Wiersema-Buist J, Verkerke GJ, Rakhorst G, Ploeg RJ. Development of the isolated dual perfused rat liver model as an improved reperfusion model for transplantation research. *Int J Artif Organs.* 2006 Feb;29(2):219-27.

REFERENCES

1. Ildefonso JA, Arias-Díaz J. Pathophysiology of liver ischemia-reperfusion injury. *Cir Esp.* 2010 Apr;87(4):202-9. doi: 10.1016/j.ciresp.2009.11.009. [Article in Spanish]
2. Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien PA, Porte RJ, Freeman RB, Belghiti J. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008 Dec;14(12):1694-707. doi: 10.1002/lt.21668.
3. Bussutil RW, Klintmalm GK, ed. Transplantation of the liver. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. 1520 p.
4. Barshesa NR, Horwitz IB, Franzini L, Vierling JM, Goss JA. Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers. *Am J Transplant.* 2007;7(5):1265-

70. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01758.x.

5. Nemes B, Gelley F, Zádori G, Piros L, Pernecky J, Kybori L, Fehérvári I, Görög D. Outcome of liver transplantation based on donor graft quality and recipient status. *Transplant Proc.* 2010 Jul-Aug;42(6):2327-30. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.018.
6. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, van Kasterop-Kutz M, van der Heide JJ, Squifflet JP, van Heurn E, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2009 Jan 1;360(1):7-19. doi: 10.1056/NEJMoa0802289.
7. Hoffman A, Burger C, Persky L. Extracorporeal renal storage. *Invest Urol.* 1965 May;2:567-73.
8. Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs. *Science.* 1935 Jun 21;81(2112):621-23. doi: 10.1126/science.81.2112.621
9. Belzer FO, Ashby BS, Gulyassy PF, Powell M. Successful seventeen-hour preservation and transplantation of human-cadaver kidney. *N Engl J Med.* 1968 Mar 14;278(11):608-10. doi: 10.1056/NEJM196803142781108.
10. Belzer FO, Ashby BS, Dunphy JE. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet.* 1967 Sep 9;2(7515):536-38.
11. Opelz G, Terasaki PI. Advantage of cold storage over machine perfusion for preservation of cadaver kidneys. *Transplantation.* 1982 Jan;33(1):64-68.
12. Collins GM, Bravo-Shugartman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet.* 1969 Dec 6;2(7632):1219-22. doi: 10.1097/00007890-197009000-00011.
13. Anaya-Prado R, Delgado-Vázquez JA. Scientific basis of organ preservation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008 Apr;13(2):129-34. doi: 10.1097/MOT.0b013e3282f6390a.
14. Southard JH, Belzer FO. Organ preservation. *Annu Rev Med.* 1995;46:235-47.
15. Bretschneider HJ. Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1980 Oct;28(5):295-302. doi: 10.1055/s-2007-1022099.
16. Ayala-García MA, Pantoja Hernández MÁ, Ramírez-Barba EJ, Soel Encalada JM, González Yebra B. Ch 1: Preservation of renal allografts for transplantation. In: Long L, ed. Renal transplantation – Updates and Advances. 2012. p. 1-16. doi: 10.5772/27231.
17. Jochmans I, Akhtar MZ, Nasralla D, Kocabayoglu P, Boffa C, Kaiser M, Brat A, O'Callaghan J, Pengel LH, Knight S, Ploeg RJ. Past, Present, and future of dynamic kidney and liver preservation and resuscitation. *Am J Transplant.* 2016 Sep;16(9):2545-55. doi: 10.1111/ajt.13778.
18. Pabisiak K, Romanowski M, Myslak M, Szydowski L, Sieko J, Domaski L, Winiewska M, Janus T, Sulikowski T, Kempiska A, Kamiski M, Paczkowski M, Mizerski A, Ostrowski M, Ciechanowski K. Variations in temperature of the donor kidney during cold ischemia time and subsequent assessment of reperfusion using the application of thermovision camera. *Transplant Proc.* 2003 Sep;35(6):2157-59.
19. Lakey JR, Rajotte RV, Warnock GL, Kneteman NM. Human pancreas reservation prior to islet isolation. Cold ischemic tolerance. *Transplantation.* 1995 Mar 15;59(5):689-94.
20. Hoeger S, Lueg G, Tsagogiorgas C, Schneider M, Theisinger S, Theisinger B, Fontana J, Waldherr R, Krämer BK, Schnuelle P, Yard B. UW is superior

- compared with HTK after prolonged preservation of renal grafts. *J Surg Res.* 2011 Sep;170(1):e149-57. doi: 10.1016/j.jss.2011.05.020.
21. Caldwell CC, Tschoep J, Lentsch AB. Lymphocyte function during hepatic ischemia/reperfusion injury. *J Leukoc Biol.* 2007 Sep;82(3):457-64. doi: 10.1189/jlb.0107062
22. Hanschen M, Zahler S, Krombach F, Khandoga A. Reciprocal activation between CD4+ T cells and Kupfer cells during hepatic ischemia-reperfusion. *Transplantation.* 2008;86(5):710-18. doi: 10.1097/TP.0b013e3181821aa7.
23. Schlegel A, Kron P, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated liver perfusion: basic mechanisms and clinical application. *Curr Transplant Rep.* 2015; 2(1):52-62. doi: 10.1007/s40472-014-0046-1.
24. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MT, Forsythe JL, Watson CJ. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death—the United Kingdom experience. *Am J Transplant.* 2014 Dec;14(12):2846-54. doi: 10.1111/ajt.12927.
25. D'Alessandro AM, Southard JH, Love RB, Belzer FO. Organ preservation. *Surg Clin North Am.* 1994 Oct;74(5):1083-95.
26. Taylor MJ, Baicu S, Leman B, Greene E, Vazquez A, Brassil J. Twenty-four hour hypothermic machine perfusion preservation of porcine pancreas facilitates processing for islet isolation. *Transplant Proc.* 2008 Mar;40(2):480-82. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.01.004.
27. Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2012 Feb 23;366(8):770-71. doi: 10.1056/NEJMc1111038.
28. Groen H, Moers C, Smits JM, Treckmann J, Monbaliu D, Rahmel A, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ, Buskens E. Cost-effectiveness of hypothermic machine preservation versus static cold storage in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012 Jul;12(7):1824-30. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04030.x.
29. Monbaliu D, Brassil J. Machine perfusion of the liver: past, present and future. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010 Apr;15(2):160-66. doi: 10.1097/MOT.0b013e328337342b.
30. Butler AJ, Randle LV, Watson CJ. Normothermic regional perfusion for donation after circulatory death without prior heparinization. *Transplantation.* 2014 Jun 27;97(12):1272-78. doi: 10.1097/TP.0000000000000082.
31. Selzner N, Boehnert M, Selzner M. Preconditioning, postconditioning, and remote conditioning in solid organ transplantation: basic mechanisms and translational applications. *Transplant Rev (Orlando).* 2012 Apr;26(2):115-24. doi: 10.1016/j.tre.2011.07.003.
32. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MT, Quaglia A, Holroyd D, Vogel T, Coussios CC, Friend PJ. Liver transplantation after ex vivo normothermic machine preservation: a phase 1 (first-in-man) clinical trial. *Am J Transplant.* 2016 Jun;16(6):1779-87. doi: 10.1111/ajt.13708.
33. van Golen RF, van Gulik TM, Heger M. Mechanistic overview of reactive species-induced degradation of the endothelial glycocalyx during hepatic ischemia/reperfusion injury. *Free Radic Biol Med.* 2012 Apr 15;52(8):1382-402. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.013.
34. op den Dries S, Karimian N, Sutton ME, Westerkamp AC, Nijsten MW, Gouw AS, Wiersema-Buist J, Lismann T, Leuvenink HG, Porte RJ. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers. *Am J Transplant.* 2013 May;13(5):1327-35. doi: 10.1111/ajt.12187.
35. Weeder PD, van Rijn R, Porte RJ. Machine perfusion in liver transplantation as a tool to prevent non-anastomotic biliary strictures: Rationale, current evidence and future directions. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):265-75. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.008.
36. Schlegel A, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation. *J Hepatol.* 2013 Nov;59(5):984-91. doi: 10.1016/j.jhep.2013.06.022.
37. Bruinsma BG, Yeh H, Ozer S, Martins PN, Farmer A, Wu W, Saeidi N, Op den Dries S, Berendsen TA, Smith RN, Markmann JF, Porte RJ, Yarmush ML, Uygun K, Izamis ML. Subnormothermic machine perfusion for ex vivo preservation and recovery of the human liver for transplantation. *Am J Transplant.* 2014 Jun;14(6):1400-9. doi: 10.1111/ajt.12727.
38. Gringeri E, Polacco M, D'Amico FE, Scopelliti M, Bassi D, Bonsignore P, Luisetto R, Lodo E, Carraro A, Zanusi G, Cillo U. A new liver autotransplantation technique using subnormothermic machine perfusion for organ preservation in a porcine model. *Transplant Proc.* 2011 May;43(4):997-1000. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.01.139.
39. Liu Q, Nassar A, Farias K, Buccini L, Baldwin W, Mangino M, Mangino M, Bennett A, O'Rourke C, Okamoto T, Uso TD, Fung J, Abu-Elmagd K, Miller C, Quintini C. Sanguineous normothermic machine perfusion improves hemodynamics and biliary epithelial regeneration in donation after cardiac death porcine livers. *Liver Transpl.* 2014 Aug;20(8):987-99. doi: 10.1002/lt.23906.
40. Minor T, Efferz P, Fox M, Wohlschlaeger J, Luer B. Controlled oxygenated rewarming of cold stored liver grafts by thermally graduated machine perfusion prior to reperfusion. *Am J Transplant.* 2013 Jun;13(6):1450-60. doi: 10.1111/ajt.12235.
41. Matsuno N, Obara H, Watanabe R, Iwata S, Kono S, Fujiyama M, Hirano T, Kanazawa H, Enosawa S. Rewarming preservation by organ perfusion system for donation after cardiac death liver grafts in pigs. *Transplant Proc.* 2014 May;46(4):1095-98. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.12.035.
42. Kozaki K, Sakurai E, Uchiyama M, Matsuno N, Kozaki M, Nagao T. Development of hypothermic continuous perfusion preservation machine equipped with nonpulsatile pump and its clinical application. *Transplant Proc.* 2000 Feb;32(1):5-9.
43. Divonin AL, Mishchenko BP, Loginova LI, Mikhailova ML. Changes in the liver circulation and kidney function during pulsatile and non-pulsatile perfusion. *Anesteziol Reanimatol.* 1991 May-Jun;3(3):36-40.
44. Boon RA, Horrevoets AJ. Key transcriptional regulators of the vasoprotective effects of shear stress. *Hamostaseologie.* 2009 Jan;29(1):39-40, 41-3.
45. Sebzda E, Zou Z, Lee JS, Wang T, Kahn ML. Transcription factor KLF2 regulates the migration of naive T cells by restricting chemokine receptor expression patterns. *Nat Immunol.* 2008 Mar;9(3):292-300. doi: 10.1038/ni1565.
46. Tullius SG, Garcia-Cardena G. Organ procurement

and perfusion before transplantation. *N Engl J Med.* 2009 Jan 1;360(1):78-80. doi: 10.1056/NEJMe0809215.

47. Hart NA, van der Plaats A, Moers C, Leuvenink HG, Wiersema-Buist J, Verkerke GJ, Rakhorst G,

Ploeg RJ. Development of the isolated dual perfused rat liver model as an improved reperfusion model for transplantation research. *Int J Artif Organs.* 2006 Feb;29(2):219-27.

Адрес для корреспонденции

220045, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Семашко, д. 8,
РНПЦ трансплантации органов и тканей,
УЗ «9-я городская клиническая больница»,
отдел гепатологии
и малоинвазивной хирургии,
тел: +375 29 675 12 57,
e-mail: doctorfam@mail.ru,
Федорук Алексей Михайлович

Address for correspondence

220045, The Republic of Belarus,
Minsk, Semashko Str., 8,
Republican Scientific and Practical
Center for Organ and Tissue Transplantation,
9th Municipal Clinical Hospital, Department of
Hepatology and Minimally Invasive Surgery,
Tel.: +375 29 675 12 57,
e-mail: doctorfam@mail.ru,
Fedaruk Aliaksei M.

Сведения об авторах

Федорук Алексей Михайлович, д.м.н., доцент, за-
ведующий отделом гепатологии и малоинвазивной
хирургии РНПЦ трансплантации органов и тка-
ней, УЗ «9-я городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0001-9211-8396>

Information about the authors

Fedaruk Aliaksei M., MD, Associate Professor, Head of
the Department of Hepatology and Minimally Invasive
Surgery of Republican Scientific and Practical Center
for Organ and Tissue Transplantation, 9th Municipal
Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0000-0001-9211-8396>

Информация о статье

*Поступила 14 августа 2017г.
Принята в печать 8 января 2018 г.
Доступна на сайте 2 апреля 2018 г.*

Article history

*Arrived 14 August 2017
Accepted for publication 8 January 2018
Available online 2 April 2018*